

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ И АУТАКОИДОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Дмитриева А.В., Сагач В.Ф.

Институт физиологии им. А.А.Богомольца НАН Украины, Киев

Открытие ключевой роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности, несомненно, явилось выдающимся достижением физиологической науки второй половины столетия. Оно позволило не только выявить синтезируемые эндотелием соединения, но и выяснить их решающую роль в регуляции различных систем организма, что в корне изменило наши представления о регуляции многих жизненных процессов и механизмах развития многочисленных заболеваний. Регуляция сократительной функции сердца обусловлена не только состоянием сократительных элементов миокарда, но и жесткостью полостей сердца, а также адекватностью коронарного потока. Такая многовариантность регуляторных воздействий привела нас к идее исследовать влияние функционального состояния эндотелия венечных сосудов на диастолическую жесткость левого желудочка и сократительную активность миокарда.

Материалы и методы исследований

Исследования *in vivo* были проведены на наркотизированных собаках в условиях ретроградной катетеризации полостей сердца и левой коронарной артерии без вскрытия грудной клетки. Коронарные сосуды перфузировались без насоса кровью из подключичной артерии. Моделирование постишемической шоковой реакции, гипоксической гипоксии и регистрация показателей кардио- и гемодинамики описаны ранее [2,3]. Эксперименты *in vitro* выполнены на кольцевых полосках из сонных артерий и миокардиальных трабекулах из ушка правого предсердия морских свинок в двухкамерной системе [1]. Полученные данные обработаны с помощью критерия Стьюдента или разностным методом.

Результаты и их обсуждение

Нарушение сократимости миокарда и его эластичности зарегистрированы во многих экстремальных состояниях организма, включая шоковые реакции, ишемию миокарда, жесткую гипоксию [6]. Гипоксическая нагрузка (8% O_2 в азоте) у интактных животных в начале вызывала снижение коронарного сопротивления (КС) и повышение коронарного кровотока (КК) с $60,2 \pm 7,9$ до $72,0 \pm 7,4$ мл/мин ($P < 0,05$), т.е. дилатацию коронарных сосудов, которая является установленным фактом. Затем, через 7-8 мин от начала нагрузки развивалась констрикторная реакция - КК резко снижался до $37,6 \pm 3,4$ мл/мин ($P < 0,01$), а КС повышалось почти в 2 раза. Однако, такое значительное снижение коронарного потока не сопровождалось угнетением сократительной

нагрузки развивалась констрикторная реакция - КК резко снижался до $37,6 \pm 3,4$ мл/мин ($P < 0,01$), а КС повышалось почти в 2 раза. Однако, такое значительное снижение коронарного потока не сопровождалось угнетением сократительной активности миокарда (индексы Верагута (ИВ) и расслабления (ИР) изменялись незначительно). Если гипоксическая нагрузка воспроизводилась в условиях предварительной блокады активности циклооксигеназы с помощью индометацина, то вторая, констрикторная фаза реакции коронарных сосудов на дыхание гипоксической смесью не воспроизводилась, что свидетельствует об устранении влияния констрикторных простаноидов, прежде всего тромбоксана A_2 , которые принимают участие в формировании второй фазы реакции. Более того, КК к 10-й мин. гипоксической нагрузки достоверно повышался с $71,4 \pm 0,7$ до $91,6 \pm 9,9$ мл/мин., что обеспечивало сохранение сократительной активности сердца, хотя к 10-й мин. дыхания гипоксической смесью pO_2 артериальной крови всегда снижалось до 25-35 мм рт.ст. Следовательно, в коронарное русло поступают кроме простагличлина еще какие-то субстанции, обеспечивающие дилатацию венечных артерий и протекторное действие на миокард, скорее всего NO. Для выявления источника вазоактивных аутоакоидов, вызывающих двухфазную реакцию, мы проводили химическую дезинтоксикацию русла левой коронарной артерии с помощью сапонины (1 мг/мл). Гипоксическая гипоксия у животных с дезинтоксикарованными венечными артериями вызывала прогрессирующее падение КК с $40,6 \pm 5,2$ до $25,6 \pm 3,7$ мл/мин. ($p^* < 0,05$) и повышение КС с $3,07 \pm 0,37$ до $4,35 \pm 0,9$ мм рт.ст./мл/мин. ($p' < 0,05$) без первичной фазы коронародилатации. В этих условиях происходило снижение сократительной функции сердца, причем резкий подъем КС был зарегистрирован на 5 мин. раньше, чем достоверное снижение как ИВ, так и ИР. Таким образом, эндотелий венечных артерий является источником вазоактивных субстанций, модулирующих констрикторные влияния и протектирующих миокард.

На модели шока, вызванного окклюзией и последующей реперфузией *a.mesenterica sup.* показано достоверное снижение КК уже через 1 после восстановления кровотока в ишемизированной области с $61,5 \pm 8,3$ до $38,8 \pm 4,2$ мл/мин, в основном, за счет падения артериального давления. При этом было зарегистрировано угнетение функциональной активности эндотелия венечных артерий, -эндотелий-зависимая реакция реактивной гиперемии на 10-сек. окклюзию уменьшалась с 62 ± 9 до 11 ± 3 % через 1,5 часа от начала реперфузии и до $7,6 \pm 2$ % через 2 часа. Значительное снижение синтеза и выделения эндотелиального NO приводило через 1,5 часа реперфузии к повышенной диастолической жесткости ЛДЖ (ДЖ) с $0,25 \pm 0,03$ до $0,32 \pm 0,03$ мм рт.ст./мл ($p < 0,05$). В это же время зарегистрировано достоверное повышение проницаемости микроциркуляторного русла. Все перечисленное приводило к падению сердечного выброса и дальнейшему прогрессированию шоковой гипотензии. Через 2 часа реперфузии ишемизированных тканей в условиях продолжающегося снижения КК и дальнейшего повышения ДЖ до $0,37 \pm 0,04$ мм

рт.ст. отмечалось угнетение сократительной активности миокарда: снижался с $48,3 \pm 1,8$ до $32,1 \pm 3$ с^{-1} а ИР с $26,7 \pm 3,3$ до $19 \pm 1,4$ усл.ед ($p < 0,05$). Приведенные данные свидетельствуют о первичности нарушении функционального состояния эндотелия коронарных сосудов по отношению ДЖ ЛЖ и его сократительной активности.

Для выяснения природы субстанции, которая медирует дилататорную реакцию коронарных сосудов и оказывает кардиопротекторное действие использовали внутрикoronарное введение блокатора NO-синтазы N- ω -нитро-L-аргинина. Введение блокатора (10 мг/кг) вызывало угнетение реактивной гиперемии до 15-20%, что свидетельствовало о значительном угнетении активности NO-синтазы. В этих условиях происходило возрастание КК с $1,98 \pm 0,6$ до $2,58 \pm 0,6$ мм рт.ст./мл/мин. ($p < 0,05$) и снижение КК с $69,2 \pm 1,5$ до $48,5 \pm 1,5$ мл/мин, ($p < 0,001$), ДЖ ЛЖ повышалась, но не достоверно и, наоборот, уменьшались показатели сократимости: ИВ снижался с $61,1 \pm 6,8$ до 45 ± 5 ($p < 0,05$). Показатели кардиодинамики были сходными с таковыми у животных с дезэндотелизированными сосудами. На основании приведенных данных можно сделать вывод, что эндотелий через синтез и освобождение NO модулирует тонус коронарных сосудов, жесткость и сократительную функцию миокарда.

В экспериментах *in vivo* не представляется возможным выяснить является ли действие эндотелиального NO на миокард прямым? Поэтому предприняли попытку ответить на этот вопрос в серии экспериментов с сосудистыми и миокардиальными препаратами *in vitro*. В условиях последовательной перфузии полоски из сонной артерии (донор) и трабекулы из ушка правого предсердия (реципиент) сокращение артерии в ответ на электрическую стимуляцию приводило к выраженному снижению тонического напряжения предварительно активированной трабекулы на $1,63 \pm 0,39$ мН. Добавление в перфузат блокатора синтеза NO L-NMMA (КИ М) полностью нивелировало дилататорную реакцию миокардиальной трабекулы и препараты отвечали на стимуляцию примерно равным сокращением. Полученные результаты подтверждают наше предположение о прямом модулирующем влиянии эндотелиального NO на миокард. В следующей серии мы взяли в качестве донора и реципиента две миокардиальные трабекулы и получили сходные результаты. При сокращении трабекулы-донора $2,52 \pm 0,47$ мН, трабекула-реципиент снижала тоническое напряжение $1,63 \pm 0,19$ мН. Биохимический анализ перфузата, оттекающего от донорской сокращающейся трабекулы, показал повышение содержания продуктов деградации NO: количество нитрит-аниона возрастало от $1,947 \pm 0,21$ до $2,926 \pm 0,3$ нмоль/мл ($p < 0,001$), что прямо указывает на ключевую роль эндотелиального NO в модуляции напряжения миокарда. Механизм синтеза и освобождения монооксида азота в условиях сокращения сосудов и миокарда можно представить следующим образом: во время сокращения происходит повышения уровня кальция в цитозоле клеток, который

Таким образом, неповрежденный сосудистый эндотелий и эндокард при их сокращении освобождают оксид азота, который способен модулировать сократительную активность миокарда. В физиологических условиях при повышении преднагрузки или симпатической стимуляции, освобождаемый NO может модулировать реактивность коронарного русла и диастолическое расслабление миокарда, что, по нашему мнению, свидетельствует о наличии тонкой гуморальной взаиморегуляции функциональной активности миокарда и венечных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жукова А.В. Дослідження впливу ендотеліальних факторів на скорочувальну активність артеріальних і венозних судин. // Буковинський медичний вісник.- 1998.- 2, № 2.- С. 26-31.
2. Сагач В.Ф., Дмитриева А.В. Исследование роли эндотелия в развитии реакций коронарных сосудов различного генеза. // Кардиология.- 1990.- 30, № 1.- С. 62-65.
3. Сагач В.Ф., Дмитриева А.В. Кардио- и гемодинамика у собак при развитии постишемической шоковой реакции.// Физиол.журн.- 1989,- 35, №4,-С.9-15.
4. Dora K. A., Doyle M. P., Duling B. R. Elevation of intracellular calcium in smooth muscle causes endothelial cell generation of NO in arterioles. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1997.- 94, N12.- P.6529-6534.
5. Green L.C., David A.W., Glogowski .f. Analysis of nitrate, nitrite and $[^{15}\text{N}]$ nitrate in biological fluids. // Anal. Biochem. - 1982.- 126, N 1. - p.131-138.
6. Lefer A.M. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock.// Fed. Proc.- 1985.-44.-P. 275-280.

ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ КИСЛОРОДТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИИ КРОВИ ПРИ ОКИСЛИТЕЛЬНОМ СТРЕССЕ

Зинчук В.В., Борисюк Л.В.

Государственный медицинский университет, Гродно

В эндотелии образуется уникальная молекула, оксид азота (NO), выполняющая роль физиологического мессенджера, а в некоторых условиях, цитотоксического эффектора. Ее образование происходит из аминокислоты L-аргинина под контролем фермента NO-синтазы в присутствии восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата, кальмодулина и других кофакторов. NO имеет важное значение для